

Untersuchungen über die Blutgerinnung bei Hund und Pferd

**Retraktion, Heparintoleranztest, Thromboplastinzeit
Thrombinzeit, Prothrombinverbrauchstest,
Thromboplastingenerationstest, Faktor X,
Thrombozytenzahl**

Eberhard Scheuplein

1973

Aus der Medizinischen Tierklinik
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Kommissarischer Vorstand: Professor Dr. Dr. h.c. K. Ullrich
Arbeit angefertigt unter Leitung von Herrn Professor Dr. H. Kraft

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE BLUTGERINNUNG

BEI HUND UND PFERD

Retraktion, Heparintoleranztest, Thromboplastinzeit,
Thrombinzeit, Prothrombinverbrauchstest, Thromboplastin -
generationstest, Faktor X, Thrombozytenzahl

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität München

von

Eberhard Scheuplein

aus

Würzburg

München 1973

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Professor Dr. E. Dahme

Referent: Professor Dr. H. Kraft

Korreferent: Professor Dr. P. Dorn

Tag der Promotion: 27. Juli 1973

MEINEN LIEBEN ELTERN IN DANKBARKEIT GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	SEITE
I. EINLEITUNG	1
II. LITERATUR	2
III. MATERIAL UND METHODIK	19
IV. ERGEBNISSE	28
V. DISKUSSION	53
VI. ZUSAMMENFASSUNG	62
VII. LITERATURVERZEICHNIS	64



I. EINLEITUNG

Die Untersuchung und Differenzierung hämorrhagischer Diathesen gehört in den Labors der Humanmedizin schon seit langem zur Alltagsroutine.

Auch in der Tiermedizin ist es seit geraumer Zeit üblich, bei Tieren mit bestimmten Erkrankungen, den kleinen Gerinnungsstatus durchzuführen. Dieser besteht aus der Bestimmung der Thrombinzeit und Thromboplastinzeit, sowie der Fibrinogen- und Hitze-fibrinbestimmung, weiterhin in der Bestimmung der Faktoren II, V und VII und letztlich aus der Thrombozytenzählung.

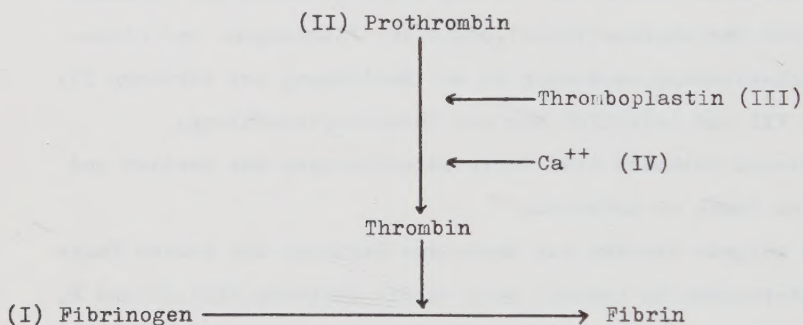
Mit diesen Methoden sind Gerinnungsstörungen der zweiten und dritten Phase zu erfassen.

Meine Aufgabe bestand nun darin, die Faktoren der ersten Phase zu untersuchen. Es handelt sich um die Faktoren VIII, IX und X, die im Rahmen des Thromboplastingenerationstestes (TGT) untersucht werden können. Dadurch erhält man Aufschluß auf eine eventuell vorliegende Hämophilie A oder B.

II. L I T E R A T U R

In den Grundzügen ist der Vorgang der Blutgerinnung bereits seit 300 Jahren bekannt.

Im Jahre 1905 faßte MORAWITZ die damaligen Kenntnisse der Blutgerinnung in seinem sogenannten klassischen Gerinnungsschema zusammen.



Dieses Gerinnungsschema gilt in den Grundzügen heute noch. Bei der weiteren Erforschung des Gerinnungsvorganges wurden eine ganze Reihe neuer Faktoren gefunden und ihre Bedeutung für den Gerinnungsablauf erkannt. Vor allem hat sich gezeigt, daß die einzelnen Reaktionsmechanismen von zahlreichen Faktoren gesteuert werden. Entsprechend wurde das Blutgerinnungsschema erweitert. Man unterteilt heute die Blutgerinnung in drei aufeinanderfolgenden Phasen. Die Freisetzung von Plättchenfaktoren fällt in die Vorphase. Dieser folgen der Reihe nach die erste, zweite und dritte Phase der Blutgerinnung. Als Nachphase schließt sich an die Fibrinbildung in der dritten Phase die Retraktion und die Fibrinolyse an.

Ich möchte im Rahmen dieser Arbeit darauf verzichten, die einzelnen Phasen und ihre Faktoren eingehender zu beleuchten und verweise auf einschlägige Werke in der Literatur.

Die Blutgerinnung ist ein dynamischer Vorgang, der sich auch im intakten Gefäßsystem abspielt und u.a. zur Aufrechterhaltung der Funktionstüchtigkeit der Gefäße dient. Die einzelnen Phasen laufen in Wirklichkeit nicht zeitlich nacheinander ab, sondern überschneiden sich derart, daß in der Reaktionskette der Blutgerinnung jede Reaktion den Ablauf der folgenden aber auch den der vorangegangenen beeinflusst, also entweder beschleunigt oder hemmt. Es handelt sich um eine Gleichgewichtsreaktion, in der fördernde und hemmende Faktoren so aufeinander einwirken, daß normalerweise weder die einen noch die anderen den Gerinnungsvorgang bevorzugt beeinflussen können. Für eine pathologische Blutungsneigung kommen im wesentlichen drei Ursachen in Frage:

1. A n g i o p a t h i e n

Hierunter sind Gefäßerkrankungen zu verstehen, bei denen es infolge von Gefäßfragilität, bei an sich intakter Gerinnungsfähigkeit des Blutes, zu mehr oder weniger ausgedehnten Blutungen kommt.

2. T h r o m b o p e n i e

Hierbei ist die Plättchenzahl vermindert.

Thrombopathie: Die Blutplättchen sind selbst kaum verändert, aber es liegen stark vakuolisierte Megakariozyten vor.

Thrombasthenie: Die Blutplättchen sind morphologisch und funktionell minderwertig.

3. K o a g u l o p a t h i e n

Hier handelt es sich um Gerinnungsstörungen im engeren Sinn, die durch Störungen des plasmatischen Gerinnungsvorganges zustande kommen.

Dabei unterscheidet man:

- a) Blutungszustände, die durch das Fehlen oder die Verminderung eines notwendigen Gerinnungsfaktors verursacht werden.
- b) Blutungszustände, bei denen ein die Gerinnung hemmender Faktor vermehrt vorkommt.

Im Rahmen dieser Arbeit möchte ich besonders auf die Koagulopathien eingehen, die durch das Fehlen oder die Verminderung von Faktoren der ersten Phase, insbesondere der Faktoren VIII, IX und X, hervorgerufen werden. Diese Blutungszustände werden als Hämophilie A oder B bezeichnet. Folgendes Schema gibt einen Überblick:

Thromboplastinbildung mit Patienten $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Plasma vermindert, mit Patienten-Serum normal	Mangel an Faktor VIII	Hämophilie A
Tpl.-Bildung mit Patienten- $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Plasma normal, mit Patienten-Serum vermindert	Mangel an Faktor IX evtl. Faktor X	Hämophilie B (Fakt. X-Mangel)
Tpl.-Bildung sowohl mit Patienten- $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Plasma, als auch mit Patienten-Serum vermindert	Mangel an Faktor VIII + IX	Hämophilie A+B

Als Koagulopathie wird eine hämorrhagische Diathese bezeichnet, die auf einer Störung im Gerinnungssystem beruht. Sie kann angeboren oder erworben sein, einen oder mehrere Faktoren betreffen, durch fehlende oder ungenügende Bildung des Faktors oder zu schnellen Verlust des Faktors durch gesteigerten Verbrauch in der Blutbahn bedingt sein. Auch die Vermehrung von normalen Hemmstoffen, das Auftreten von pathologischen Inhibitoren und eine überschießende Fibrinolyse können zu Störungen im Gerinnungssystem führen und Ursache einer hämorrhagischen Diathese werden. Allen diesen Störungen gemeinsam ist eine verlängerte Gerinnungszeit des Blutes.

Angeborene Störungen der Faktorenbildung sind durch einen bestimmten Vererbungsmodus übertragene Gerinnungsstörungen, die meist einen, selten mehrere Faktoren betreffen. Man kann nach dem zugrundeliegenden Vererbungsgang drei Gruppen unterscheiden:

1. Die x - chromosomal - rezessive Gruppe:

Hämophilie A

Hämophilie B

2. Die autosomal - rezessive Gruppe:

Hypoprothrombinämie

Hypoproakzelerinämie

Hypoprokonvertinämie

Stuart - Prower - Faktor - Mangel

PTA - Mangel (PTA = plasma - thromoplastic - antecedent)

Hageman - Defekt

Mangel an fibrinstabilisierenden Faktor

Afibrinogenämie

3. Die autosomal - dominante Gruppe:

Dysfibrinogenämie

v. Willebrand - Jürgens - Syndrom

Das für die hämophilen Gerinnungsstörungen verantwortliche mutierte Gen wird über das X-Chromosom vererbt, so daß sich die Blutungsneigung fast ausschließlich beim männlichen Geschlecht manifestiert, das weibliche Geschlecht überträgt die Erkrankung. Bei Konduktorinnen oder Heterozygoten wäre demnach theoretisch eine Verminderung der Faktor VIII- oder IX-Aktivität auf die Hälfte zu erwarten. Praktisch läßt sich jedoch bei solchen als Konduktorinnen in Frage kommenden Personen eine weite Schwankungsbreite von verminderten bis normalen Werten dieser Aktivitäten nachweisen, so daß eine Ermittlung über gerinnungsanalytische Kriterien schwierig erscheint. Zur Erklärung dieses Phänomens wird neben der möglichen methodisch bedingten Fehlerquelle der Aktivitätsbestimmung vorwiegend die Lyonsche Hypothese der zufälligen Inaktivierung eines der beiden X-Chromosome herangezogen.

Der Grad der Verminderung der Faktor VIII- bzw. -IX-Aktivität und damit auch der Schweregrad der Erkrankung bei Hämophilen männlichen Geschlechtes der gleichen Abstammung ist innerhalb der gleichen Sippe ziemlich konstant, variiert jedoch von einer Familie zur anderen. Der unterschiedliche Schweregrad der hämophilen Gerinnungsstörungen wird über die Theorie der multiplen Allele als Ergebnis des unterschiedlichen Ausmaßes der Mutation am gleichen, für die Faktor VIII- bzw. IX-Synthese verantwortlichen genetischen Locus am X-Chromosom gedeutet. Für das Auftreten von sporadischen Fällen kommen ursächlich Neumutationen in Frage.

Die Möglichkeit der Steuerung der Faktor VIII-Produktion über einen zweiten genetischen Locus, ein autosomal-dominantes Gen, wird aufgrund der genetischen Erkenntnisse über das v. Willebrand-Jürgens-Syndrom erwogen, das gerinnungsanalytisch eben-

falls durch eine Verminderung der Faktor VIII- oder IX-Aktivität neben der Thrombozytopathie gekennzeichnet ist.

Die angeborenen Bildungsstörungen der autosomal-rezessiven Gruppe sind äußerst selten. Sie betreffen beide Geschlechter und manifestieren sich nur im homozygoten Status. Bei Heterozygoten besteht ein partieller Defekt mit Aktivitätsminderungen der entsprechenden Faktoren auf etwa die Hälfte. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß das entsprechende Blutungsübel nur hinsichtlich des Phänotypus rezessiv zu sein scheint, wurde von KOLLER (1965) der Begriff des " intermediären " Typs der Vererbung vorgeschlagen. In der Mehrzahl der Fälle läßt sich in der Familienanamnese Konsanguinität nachweisen.

Voraussetzung für die klinische Manifestation einer angeborenen Koagulopathie ist die Verminderung des jeweils betroffenen Faktors unter die hämostatisch aktive Konzentration. Bezüglich der hämophilen Gerinnungsstörungen korreliert in der Regel das Ausmaß der Aktivitätsminderung des Faktors VIII bzw. IX mit dem Schweregrad der klinischen Symptome. Dies trifft nicht in gleichem Maße für kongenitale Defekte an Faktor V, VII, X und XI zu. Die hämorrhagischen Erscheinungen treten auf entweder als spontane Blutungen, denen in der Regel nicht nachweisbare Mikrotraumata bzw. Überbeanspruchung vorausgegangen sind, oder als posttraumatische Hämorrhagien nach gedeckten oder offenen Verletzungen. Vom Blutungstyp her sind die schweren hämophilen Gerinnungsstörungen vorwiegend durch spontane Gelenksblutungen und Hämatombildung gekennzeichnet, die bei den übrigen hämorrhagischen Diathesen seltener sind. Dagegen werden Schleimhautblutungen bei Mangel an Faktor V, VII, X und XI häufiger beobachtet. Lebensbedrohliche Verletzungsblutungen

und postoperative Hämorrhagien sind allen Gerinnungsdefekten, auch bei milden Formen der Leiden, gemeinsam. Eine Unterscheidung und Differentialdiagnostik der Koagulopathien aufgrund des Blutungstyps ist im allgemeinen nicht möglich. Im Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik kann bei Nachweis einer für den Vererbungsmodus typischen Konstellation verwandtschaftlicher Beziehung zwischen Probanden und Familienmitgliedern mit bekannter Blutungsneigung die Abgrenzung hämophiler Gerinnungsstörungen gegenüber Koagulopathien der autosomal-rezessiven Gruppe möglich sein. Im übrigen bleibt die Differenzierung des jeweiligen Defektes der Gerinnungsanalyse vorbehalten. Die Erfassung der Heterozygoten gelingt nur durch die quantitative Einzelbestimmung des betroffenen Faktors. Sie ist bei hämophilen Konduktorinnen mit einem größeren Unsicherheitsfaktor belastet als bei Heterozygoten der anderen angeborenen Bildungsstörungen.

Die x-chromosomal-rezessive Gruppe

Die Hämophilie ist definiert als eine hämorrhagische vererb-
bare Krankheit, die durch Mutation sporadisch auftreten kann
und sich von da ab mit ihren kennzeichnenden Merkmalen auf
die Nachkommen überträgt. Es handelt sich um eine geschlechts-
gebundene Krankheit mit rezessiven Erbgang, die fast ausschließ-
lich beim Manne auftritt. Die Frau ist lediglich Konduktorin.
Trotzdem werden immer wieder Beobachtungen berichtet, nach
denen gelegentlich auch Frauen aus Bluterfamilien mehr oder
minder deutliche Zeichen der Bluterkrankheit aufweisen. Es gibt
also offenbar doch eine Hämophilie bei der Frau. P A V L O V S K Y
(1954) beschreibt einen Fall, in dem eine Tochter vom kranken
Vater die klinische und hämatologische Varietät A der Hämophilie

erbte. (Nach M E R S K E Y und M A C F A R L A N E (1951), Q U I C K (1953), P A V L O V S K Y (1954) wird die Bluterkrankheit nicht als solche, sondern ihre Varietät (A oder B) mit allen klinischen und hämatologischen Merkmalen vererbt.) B R I N K H O U S und G R A H A M (1950) züchteten hämophile Hündinnen aus einer hämophilen Hundefamilie. M U S T A R D (1960) beschreibt ebenfalls die Hämophilie bei Hunden und fand, daß sie der des Menschen weitgehend entspricht. Die Kardinalsymptome der Hämophilie sind Fehlen der Verminderung des anti-hämophilen Globulins, ungenügender Prothrombinverbrauch und Verlängerung der Gerinnungszeit. L I S T O N war 1839 der erste, welcher bei der Hämophilie an eine Gerinnungsstörung dachte und S A H L I bestätigte dies im Jahre 1900.

H Ä M O P H I L I E A

Die Hämophilie A ist als eine primäre hämorrhagische Diathese mit geschlechtsgebundenem rezessiven Erbgang definiert. Der Gerinnungsdefekt, der klinisch mit einer schweren, lebenslangen Blutungsneigung einhergeht, betrifft das antihämophile Globulin bzw. die Faktor VIII-Aktivität.

Über die Häufigkeit hämophiler Gerinnungsstörungen, die Hämophilie B mit eingeschlossen, lassen sich insofern keine absoluten Aussagen machen, da in den bisher vorliegenden Statistiken sicher nicht alle Fälle erfaßt sind. Insbesondere die leichteren Formen der Erkrankung, auch als milde Hämophilie bezeichnet, die nicht unbedingt mit einer manifesten hämorrhagischen Diathese einhergehen, werden oft nur zufällig im Anschluß an nicht erklärbare größere Blutverluste bei Traumata diagnostiziert und somit erst statistisch erfaßbar.

Die weitgehende Aufklärung des Vererbungsmusters der Hämophilie A hat wesentliche Erkenntnisse im Hinblick auf die genetisch kontrollierte Biosynthese des Faktors VIII erbracht. Die Hämophilie A wird durch das Vorhandensein eines rezessiven mutierten Gens am männlichen Genom verursacht. Dieses Gen ist am X-Chromosom in einem Abstand von 12 Crossing - over Einheiten vom Locus des Deuteranopie-Gens und etwa 40 Einheiten vom Xg Blutgruppen-Locus entfernt. Die Synthese einer regelrechten Faktor-VIII-Aktivität wird jedoch wahrscheinlich durch einen zusätzlichen genetischen Mechanismus gewährleistet.

Die Tatsache, daß Hämophilie-A-Plasma den Faktor-VIII-Mangel bei Patienten mit v. Willebrand-Jürgens-Syndrom korrigiert oder kompensiert, daß diese Kompensation nicht reziprok ist und sich nur in vivo reproduzieren läßt, rechtfertigt die Annahme, daß offensichtlich zwei Loci die Biosynthese des Faktors VIII kontrollieren: Der eine ist demnach am X-Chromosom gelegen und für die Bildung eines Produktes A verantwortlich, das bei der Hämophilie A abnormal strukturiert ist, der zweite an einem noch unspezifizierten autosomalen Gen, der die Bildung des Produktes B gewährleistet, das beim v. Willebrand-Jürgens-Syndrom qualitativ defekt ist. In Zusammenhang mit dem Befund, daß Hämophilie-A-Plasma normale Mengen an Faktor-VIII-äquivalentem Protein enthält, kann geschlossen werden, daß es sich bei der Hämophilie A eher um eine qualitative Störung der Faktor-VIII-Synthese als um einen echten Mangel infolge einer genetisch blockierten Produktion des Faktors handelt.

Aus der Verbindung eines Hämophilen mit einem normalen weiblichen Partner können nur Konduktorinnen (Heterozygote) und gesunde Söhne hervorgehen. Aus einer Ehe zwischen Konduktorin und einem normalen männlichen Partner können die männlichen

Nachkommen gesund oder hämophil, die weiblichen gesund oder Konduktorinnen sein. Bei ganz seltenen Verbindungen zwischen einem Hämophilen und einer Konduktorin wurden weibliche Hämophilie beobachtet. Das Ausmaß des Faktor-VIII-Mangels wird quantitativ von einer Generation zur anderen übertragen. Alle erkrankten Glieder verschiedener Generationen haben im Wesentlichen übereinstimmende Verminderungen der Faktor-VIII-Aktivität und weisen ebenfalls die gleiche typische Vorgeschichte und einen ähnlichen klinischen Verlauf auf. Diese Tatsache bestätigt, daß die aktuelle Faktor-VIII-Konzentration im Plasma der genetischen Kontrolle unterliegt. Die Möglichkeit des Bestehens eines dritten autosomalen Locus für die Faktor-VIII-Produktion wurde von HENSEN und Mitarbeitern (1965) aufgrund einer Beobachtung eines Falles von Hämophilie A mit autosomaldominantem Erbgang erwogen, hat sich jedoch bisher nicht bestätigt.

Aufgrund des definierten geschlechtsgebundenen Vererbungsganges wird die Hämophilie in der Regel nur bei Männern beobachtet, sie kann jedoch auch in ganz seltenen Fällen bei Frauen auftreten und zur manifesten Blutungsneigung führen. Für diese seltene Konstellation ergeben sich vier Möglichkeiten:

Es handelt sich

1. um eine Konduktorin mit einer Faktor-VIII-Konzentration unter 25 %,
2. um die Tochter eines Hämophilen und einer hämophilen Konduktorin,
3. um eine Hämophilie vom weiblichen Phänotyp mit männlichem chromosomalen Geschlecht,
4. um eine echte Hämophilie des weiblichen Geschlechtes, die sporadisch auftreten kann.

Differentialdiagnostisch ist bei solchen Fällen zunächst das Vorliegen eines v. Willebrand-Jürgens-Syndrom oder einer Immunokoagulopathie mit Faktor-VIII- bzw. IX-Hemmkörper auszuschließen.

Zwischen Schwere der klinischen Symptome und dem Grad des Gerinnungsdefektes bzw. der Verminderung der Faktor-VIII-Aktivität im Plasma besteht eine gute Korrelation. Im wesentlichen werden die einzelnen Grade der Hämophilie entsprechend dem Ausmaß der Aktivitätsminderung des Faktors VIII in drei Gruppen eingeteilt:

1. Faktor VIII weniger als 1 % = schwere Form
2. Faktor VIII 1 - 5 % = mittelschwere Form
3. Faktor VIII 5 - 25 % = leichte Form

Gerinnungsanalytisch ist die hämophile Gerinnungsstörung gekennzeichnet durch eine verlängerte Vollblutgerinnungszeit, bei schweren Fällen mit einer Faktor-VIII-Verminderung auf weniger als 2 - 3 %, einer deutlichen verlängerten Rekalkifizierungszeit, einem eingeschränkten Protrombinverbrauch im Serum, einer Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit und einem pathologischen Thromboplastinbildungstest bei Verwendung des Patientenplasmas. Blutungszeit, Thrombozytenzahl, Thromboplastinzeit und Fibrinogen sowie alle übrigen plasmatischen Faktoren des Hämostasesystems mit Ausnahme des Faktors VIII sind in normaler Konzentration vorhanden. Bei zusätzlicher Verlängerung der Blutungszeit und dem Nachweis einer Thrombozytopathie durch entsprechende Thrombozytenfunktionsprüfungen muß die Diagnose eines v. Willebrand-Jürgens-Syndroms in Erwägung gezogen werden.

Für die Tatsache, daß im Hämophilie-A-Blut die Faktor-VIII-Aktivität nicht erscheint, gibt es heute im wesentlichen drei Erklärungen:

1. Es liegt ein Mangel an antihäophilem Globulin vor,
2. Die Aktivierung des Faktors VIII wird durch die Anwesenheit eines Inhibitors blockiert,
3. Die Gerinnungsstörung ist durch ein fehlstrukturiertes, nicht aktivierbares Faktor-VIII-Molekül bedingt.

Die Annahme, daß die Hämophilie A kausal ein echter Mangel an Faktor VIII zugrunde liegt, stützt sich im wesentlichen auf die Beobachtung, daß einmal die Anwendung spezieller gerinnungsanalytischer Methoden im hämophilen Blut keine dem Faktor VIII entsprechende Aktivität nachweisbar ist, und zum anderen, daß durch Substitution von kleinen Mengen Normalplasma der für die Hämophilie A typische Gerinnungsdefekt in vitro und in vivo korrigiert werden kann. Diese These, die von ADDIS bereits 1911 aufgestellt wurde, fand Bestätigung durch die Untersuchungen von PATEK und TAYLOR (1937), QUICK (1947) sowie BRINKHOUS (1939) und wird auch heute noch von den meisten Arbeitsgruppen anerkannt. Über den Bildungsort des Faktors VIII liegen keine näheren Daten vor. POOL und SPAET (1954) glauben, daß sein Ursprungsort das Knochenmark ist, GRAHAM hingegen vermutet ihn an verschiedenen Stellen des Organismus.

Demgegenüber äußerte TOCANTINS (1943) den Verdacht, daß die hämophile Gerinnungsstörung durch einen gegen die AHG-Aktivität gerichteten Inhibitor hervorgerufen wird, der bei Hämophilie-A-Patienten im Plasma im Überschuß vorhanden ist und gerinnungsphysiologisch als Antiplasma-Thromboplastin anzusprechen wäre. Der Inhibitor hat offensichtlich Lipidcharakter und ist nach Untersuchung von HECHT und SHAPIRO (1957) wahrscheinlich

identisch mit Sphingosin in hoher Konzentration. Diese Hypothese fand weitere Unterstützung durch JOHNSON und SEEGER (1954) sowie MAMMEN (1964). Unter anderem wurde der Nachweis erbracht, daß Hämophilie-A-Plasma, das durch Äther extrahiert wurde, AHG-Aktivität in normaler Konzentration enthält. Darüber hinaus gelang die Isolierung von gleichen Mengen an AHG sowohl als Proteinäquivalent als auch als Gesamtaktivität aus Hämophilie-A-Plasma im gleichen Maße wie aus Normalplasma. Das aus Hämophilie-A-Plasma isolierte AHG normalisierte in vitro den Gerinnungsdefekt eines anderen hämophilen Plasmas. Die Ergebnisse wurden dahingehend interpretiert, daß im Hämophilie-A-Plasma eine mit Äther extrahierbare Substanz im Überschuß vorhanden ist, die die regelrechte Aktivierung des Faktors VIII blockiert. Hinsichtlich seiner physiko-chemischen Eigenschaften ist dieser Hemmkörper nach Ansicht von MAMMEN (1964) jedoch nicht identisch mit den von TOCANTINS (1943) und HECHT und SHAPIRO (1957) beschriebenen Inhibitoren. Es ist zu betonen, daß diese hier besprochenen Inhibitoren von den erworbenen Immunitätsinhibitoren zu unterscheiden sind.

Mittel immunologischer Methoden durch Anwendung spezifischer Faktor-VIII-Antiseren konnten SHANBERGE und GORE (1957) als auch PIPER und SCHREIER (1964) ebenfalls normale Konzentrationen an Faktor-VIII-Protein in hämophilen Plasmen nachweisen. PIPER und SCHREIER zweifeln an der Inhibitorthese von TOCANTINS und vermuten, daß bei der Hämophilie kausal eine genetisch bedingte Faktor-VIII-Fehlsynthese vorliegt, die zur Bildung eines nicht aktivierbaren AHG-ähnlichen Proteins führt, dessen Antigendeterminanten jedoch weitgehend mit dem normalen Faktor-VIII-Protein übereinstimmen.

Aus biochemischen Daten geht hervor, daß AHG im Plasma mit Fibrinogen einen Komplex bildet, von dem es sich schwer trennen läßt. AHG-Präparationen, die eine hohe Fibrinogenkontamination aufweisen, entfalten ebenfalls eine hohe Faktor-VIII-Aktivität und sind stabiler als hochgereinigte Produkte. Aufgrund dieser Tatsache könnte theoretisch in Erwägung gezogen werden, daß im Hämophilie-A-Plasma der Fibrinogen-Faktor-VIII-Komplex qualitativ verändert ist. Bei einer streptokinase- oder plasmininduzierten Fibrinogenolyse in vitro oder in vivo läßt sich initial eine Zunahme der Faktor-VIII-Aktivität nachweisen, die auch im Hämophilie-A-Blut zu reproduzieren ist. Zum Zeitpunkt der maximalen Faktor-VIII-Aktivität erscheinen in einem solchen behandelten Plasma hochmolekulare Fibrinogenspaltprodukte mit fibrinpolymerisationshemmendem Effekt. TRIANTAPHYLLOPOULOS und Mitarbeiter (1967) konnten zeigen, daß diese Fibrinogenspaltprodukte, die als AFIF (Anticoagulant fraction of incubated fibrinogen) aus einer durch Plasmin proteolytisch abgebauten Fibrinogenpräparation stammen, in der Lage sind, den stark verzögerten Prothrombinverbrauch eines Hämophilie-A-Plasmas zu normalisieren.

Nach RAPAPORT und Mitarbeiter (1963, 1965) beteiligen sich Thrombinspuren an der Faktor-VIII-Aktivierung, ein Vorgang, den man ursächlich für die bei hyperkoagulablen Phasen und insbesondere im Initialstadium eines intravaskulären Gerinnungsprozesses für die dabei beobachtete Steigerung der Faktor-VIII-Aktivität verantwortlich machen kann, sodaß die Möglichkeit gegeben wäre, daß physiologischerweise über eine limitierte Thrombin- bzw. Plasminproteolyse am Fibrinogenmolekül die Faktor-VIII-Aktivität erscheint. Postuliert man in diesem Zusammenhang, daß AHG gewissermaßen ein Fibrinogenderivat darstellt, so ergeben sich neue Aspekte zur Erklärung des Gerinnungsdefektes

insofern, als das Erscheinen der Faktor-VIII-Aktivität an ein qualitativ intaktes Fibrinogenmolekül gebunden wäre. Bisher gelang es nicht, ein solches abnormales Fibrinogen bei Hämophilie-A-Patienten nachzuweisen.

H Ä M O P H I L I E B

Die Hämophilie B ist eine primäre hämorrhagische Diathese, die in Vererbungsmodus und klinischer Symptomatik mit der Hämophilie A übereinstimmt, pathogenetisch jedoch durch das Fehlen der Faktor-IX-Aktivität charakterisiert ist.

Die Hämophilie B folgt dem gleichen gesetzmäßigen Vererbungsgang wie die Hämophilie A. Sie wird demnach durch ein an das X-Chromosom gebundenes rezessives Gen übertragen und erscheint somit nur beim männlichen Geschlecht. Frauen sind auch hier Konduktorinnen. Auch für die Hämophilie B gilt die Lyonsche Hypothese, die zumindest teilweise zur Erklärung der weiten Schwankungsbreite der Faktor-IX-Konzentration bei Konduktorinnen herangezogen werden kann.

Da sich ähnlich wie bei der Hämophilie A auch beim Faktor-IX-Mangel nur in etwa 30 % der Fälle eine positive Familienanamnese eruieren läßt, wird das sporadische Vorkommen auf jüngere Neumutationen zurückgeführt.

Hinsichtlich der klinischen Symptomatik weist die Hämophilie B die gleichen Charakteristika, Komplikationen und Gesamtverlauf wie die Hämophilie A auf. Je nach Schweregrad ist auch hier mit einer manifesten hämorrhagischen Diathese bei einer Faktor-IX-Verminderung auf weniger als 5 % zu rechnen.

Der Gerinnungsdefekt in vitro läßt sich gerinnungsanalytisch durch folgende Kriterien differenzieren:

Die Vollblutgerinnungszeit nach LEE - WHITE sowie die Rekalzifi-

zierungszeit sind verlängert bei Fällen mit einer Faktor-IX-Vermindernung auf weniger als 2 - 3 %. Die partielle Thromboplastinzeit ist verlängert, der Prothrombinverbrauch im Serum vermindert bei Fällen mit einer Faktor-IX-Vermindernung auf weniger als 10 %. Der Thromboplastinbildungstest ist gestört bei Verwendung des Patientenserums. Blutungszeit, Thrombozytenzahl, Thromboplastinzeit, Fibrinogen und alle anderen plasmatischen Gerinnungsfaktoren mit Ausnahme des Faktors IX sind normal.

Die Frage, ob der Hämophilie B ursächlich ein echter Mangel an Faktor IX zu Grunde liegt, ist nicht entgültig entschieden. Von SEEGERs wird die Existenz eines im Plasma eigenständigen Faktors IX bezweifelt. Normalplasma enthält keine bzw. nur unwesentliche Faktor-IX-Aktivität, ein Befund, der auch von EGLI und SCHNEIDER (1962) bestätigt werden konnte. SEEGERs und Mitarbeiter (1965) vertreten die These, daß Prothrombin die inaktive Vorstufe des Faktors IX darstellt und belegen diese Annahme mit folgenden Beobachtungen:

Bei der autokatalytischen Aktivierung von gereinigtem Prothrombin und Thrombin unter spezifizierten Bedingungen entsteht eine Aktivität, Autoprothrombin II, die den Gerinnungsdefekt des Hämophilie-B-Blutes in vitro korregiert. Auserdem normalisiert gereinigtes Prothrombin den gestörten Prothrombinverbrauch des Hämophilie-B-Plasmas. Bei Anwendung der gleichen Präparationsmethoden für die Prothrombinreinigung erweist sich das aus Hämophilie-B-Plasma gereinigte Prothrombin gegenüber einem aus Normalplasma isolierten Prothrombin als qualitativ verschieden. Gereinigtes Hämophilie-B-Prothrombin kann unter spezifizierten Bedingungen nicht in Faktor-IX-Aktivität oder Autoprothrombin II autokatalytisch umgewandelt werden.

Diesen Ergebnissen nach wäre die Hämophilie B pathogenetisch als Dysprothrombinämie charakterisiert, der eine Synthesestörung des Prothrombins im Sinne eines Enzymdefektes zugrunde liegt. Die Möglichkeit eines Prothrombindefektes als Ursache der Hämophilie wurde bereits von ADDIS (1911) erwogen und dürfte zum Zusammenhang mit diesen Befunden zumindest für die Hämophilie B zutreffen.

III. MATERIAL UND METHODIK

A) Material

Als Versuchstiere standen 25 Hunde und 35 Pferde zur Verfügung. Sie stammen alle aus der Medizinischen Tierklinik und waren teils gesund und teils erkrankt, wobei die Erkrankungen außer bei Leberschäden nicht auf eine Gerinnungsstörung schließen ließen.

Die Analysen wurden mit im Handel erhältlichen humanmedizinischen Reagenzien durchgeführt.

Im ganzen wurden bei Pferden 385 Bestimmungen mit brauchbaren Ergebnissen vorgenommen. Bei den Hunden waren es im ganzen 250 Versuche, jedoch konnten nur 180 brauchbare Ergebnisse ermittelt werden.

B) Methodik

Meine Hauptaufgabe bestand darin, die Faktoren der ersten Gerinnungsphase, also Faktor VIII, IX und X zu untersuchen, wobei zu prüfen war, ob sich mit den humanmedizinischen Methoden und Reagenzien auch in der Tiermedizin aussagekräftige Werte erzielen lassen.

Die Reagenzien konnten zum Teil von der Firma Behringwerke AG bezogen werden, andere waren bei der Firma La Roche erhältlich. Je ein Reagenz kam von der Firma Gödecke und der Firma Burroughs Wellcome + Co in London.

Das zum Thromboplastingenerationstest (TGT) notwendige Substratplasma wurde in den ersten Versuchen selbst hergestellt. Aus dem Schlachthof in München verbrachte ich Citratblut von gesunden Rindern ins Labor und gewann dort durch Zentrifugieren das Plasma. Das Plasma jeden einzelnen Tieres prüfte ich an Hand des kleinen Gerinnungsstatus auf Gerinnungsstörungen. Die Plasmen

von je vier Tieren, die ungefähr gleiche Gerinnungsergebnisse zeigten, sammelte ich in einem Reagenzglas und setzte dieses Mischplasma als Substratplasma im TGT ein. Abgesehen von dem großen Arbeits- und Zeitaufwand lieferte das so hergestellte Substratplasma die unterschiedlichsten Werte, die in den Ergebnissen auch keine Berücksichtigung finden konnten. Erst durch Einsetzen von standarderisierten Human-Substrat-Plasma konnten brauchbare Werte ermittelt werden. Ich verzichtete auch auf die zeitraubende Selbstherstellung von Thrombozytenextrakt und arbeitete mit Human-Trockenthrombozyten.

Um nun andere Gerinnungsstörungen auszuschalten, bediente ich mich des Analysenganges zur Differenzierung hämorrhagischer Diathesen (nach WINTERSTEIN, MARBET, STRÄSSLE 1955) und untersuchte bei jedem Tier zusätzlich die Rekalzifizierungszeit, die Heparintoleranzzeit, die Thrombin- und Thromboplastinzeit, sowie den Prothrombinverbrauchstest. Weiterhin bestimmte ich die Thrombozytenzahl.

1. B l u t e n t n a h m e

Beim Hund erfolgte die Blutgewinnung durch Punktion der Vena cephalica antebrachii, beim Pferd wurde die Vena jugularis punktiert. Wesentlich war es, beim Einstich die Vene sofort zu treffen, da sonst zuviel Gewebsthrombokinasen frei wurde, und dadurch die Werte erheblich verfälscht wurden. Es wurden innenpolierte Kanülen aus V₂A Stahl verwendet.

2. P l a s m a g e w i n n u n g

In einem Reagenzglas, das vorher mit 1 ml Antikoagulans (3,8 %ige Natriumzitratlösung) beschickt worden war, wurden 9 ml Blut aufgefangen und durch vorsichtiges Kippen sofort vermischt. Anschließend wurde das Zitratblut 15 Minuten bei 3000 Um-

drehungen zentrifugiert. Das oben stehende Plasma wurde vorsichtig abgehebert.

3. Serumgewinnung

Das frei aus der Kanüle laufende Blut wurde in einem Reagenzglas aufgefangen. Nach Ablauf des Gerinnungsvorganges (1-2 Std.) wurde 15 Minuten lang bei 3000 Umdrehungen zentrifugiert und das obenstehende Serum vorsichtig abgehebert.

4. Bestimmung der Gerinnungsfaktoren

Zur Bestimmung der Gerinnungszeiten wurde das Koagulometer nach SCHNITGER und GROSS verwendet. Das Gerät hält die Versuchstemperatur von 37°C konstant. Nachdem die Abschaltung des Zählwerkes bei eintretender Gerinnung automatisch erfolgt, können die Gerinnungszeiten direkt am Gerät nach Division der Zählrate durch zwei abgelesen werden.

5. Retraktion

Die Messung der Retraktionskraft erfolgte mit dem Retraktiometer nach BAYERLE, MARX und HELL. Frischblut wurde in einem Neo-Athrombitbecher aufgefangen. 4,0 ml dieses Blutes wurde dann mit einer Plastikspritze blasenfrei in das Holzschälchen des Retraktiometers verbracht. Der Meßstempel berührte nur die Oberfläche des Blutes, ohne einzutauchen. Mit dem Meßstempel verbunden ist ein kleiner Metallspiegel, der den von einer seitlichen Lichtquelle kommenden Strahl auf eine Meßskala lenkt. Der so auf der Meßskala entstehende Lichtpunkt zeigte zu Beginn der Meßung auf die Nullmarke. Unter laufender Kontrolle der Raumtemperatur wurde nun alle 15 Minuten an der Skala abgelesen.

6. H e p a r i n t o l e r a n z t e s t

Der Heparintoleranztest ist ein globaler Gerinnungstest, der zur Feststellung einer Koagulopathie herangezogen wird.

Der Test wird nach der Methode von MARBET und WINTERSTEIN mit Zitratblut ausgeführt.

0,5 ml Zitratblut werden in ein Reagenzglas verbracht. Dazu pipettiert man 0,5 ml einer Heparin- CaCl_2 -Lösung und bringt die Stoppuhr in Gang. Nach dreimaligem vorsichtigem Umkippen läßt man das Reagenzglas 1 Minute im Wasserbad bei 37°C stehen. Alle 15 Sekunden neigt man nun das Reagenzglas immer in die gleiche Richtung um 80° . Die Heparinrekalzifizierungszeit ist erreicht, wenn bei Neigung um 90° kein Blut mehr ausfließt.

7. T h r o m b o p l a s t i n z e i t

Die Thromboplastinzeitbestimmung stellt einen Gruppentest für die erste Phase der Blutgerinnung dar.

Die Bestimmung der Thromboplastinzeit wurde mit dem Reagenz Simplastin vorgenommen. Simplastin stellt lyophilisiertes Thrombokinaseextrakt aus Kaninchenhirn und Kaninchenlunge dar und enthält bereits Calciumchlorid in optimaler Menge.

Simplastin wird mit Aqua dest. aufgelöst und ist somit gebrauchsfertig. In ein Koagulometergläschen werden 0,1 ml Zitratplasma gegeben, in ein anderes Simplastinlösung und beide 3 Minuten im Wasserbad bei 37°C vorgewärmt. Nun werden 0,2 ml Simplastinlösung zu den 0,1 ml Zitratplasma pipettiert und das Koagulometer eingeschaltet. Die gestoppte Zeit bedeutet die Thromboplastinzeit.

8. T h r o m b i n z e i t

Nach MARBET, WINTERSTEIN und STRÄSSLE stellt die Thrombinzeitbestimmung einen Gruppentest für die zweite Phase der Blutgerinnung dar. In der Hauptsache wird sie vom Antithrombin II

beeinflusst. Wenn auch der Test relativ unspezifisch ist, da er auch vom Fibrinogengehalt und der Aktivität der Fibrinolyse abhängt, so dient er doch zur Orientierung des Antithrombin II-Gehaltes, was neben der Kontrolle der Antikoagulantientherapie auch zur Diagnose von Krankheiten endogenen Ursprungs dienen kann.

0,2 ml Zitratplasma werden in einem Koagulometergläschen bei 37°C 3 Minuten vorgewärmt. Dazu pipettiert man 0,2 ml in Aqua dest. aufgelöstes und auf 37°C vorgewärmtes Antithrombinreagenz und setzt das Koagulometer in Gang. Die gestoppte Zeit bedeutet die Thrombinzeit.

9. Prothrombinverbrauchstest

Der Prothrombinverbrauchstest gilt als Gruppentest der ersten Phase, wobei der Prothrombingehalt des Plasmas vor der Gerinnung und der Restprothrombingehalt des Serums nach der Gerinnung in gleicher Weise nach Zusatz des Reagenz zur Prothrombinbestimmung + Thromboplastin + CaCl_2 im Einstufenverfahren ermittelt wird.

0,1 ml 10 % iges Plasma oder Serum wird mit 0,1 ml Reagenz zur Prothrombinbestimmung versetzt und 30 Sekunden auf 37°C vorgewärmt. Nach Zugabe von 0,1 ml m/40 CaCl_2 -Lösung und 0,1 ml Thromboplastinlösung von 37°C wird das Koagulometer in Gang gesetzt und die Gerinnungszeit bestimmt.

10. Thromboplastin - Generations - Test (TGT)

Zeigt der Prothrombinverbrauchstest eine Störung der ersten Gerinnungsphase an, oder ist es aus anderen Gründen erwünscht, über die Faktoren VIII und IX, insbesondere der Hämophilie A und B Näheres zu erfahren, so gelingt die weitere Differenzierung mit

Hilfe des TGT, auch Thromboplastinbildungstest genannt. Dieser Test wurde 1953 von BIGGS, DOUGLAS und MAC FARLANE zur Diagnostizierung plasmatisch bedingter Störungen der Thromboplastin-Bildung beschrieben.

Das Prinzip ist das gleiche wie bei allen Einzelfaktoren - Bestimmung. Indem der zu bestimmende Faktor als limitierender Faktor im Testansatz auftritt, wird einerseits die Geschwindigkeit und andererseits auch die Menge des Reaktionsproduktes, hier das entstandene Thromboplastin, ein Maß für den im Unterschuß vorhandenen Faktor. Der TGT ist eine Zweistufenmethode. In der ersten Reaktionsstufe erfolgt die Bildung des Thromboplastins, dessen Konzentration durch Probeentnahmen zu verschiedenen Zeitpunkten ermittelt wird. Auf diesem Wege wird der Bildungsprozeß des Thromboplastins vom Reaktionsbeginn über den Zeitpunkt der höchsten Konzentration mit dem sich anschließenden Inaktivierungsvorgang sowohl kinetisch als auch quantitativ erfaßt.

Um die beteiligten, thromboplastinbildenden Plasmafaktoren in getrennter Form für den TGT wahlweise in niedriger oder höherer Konzentration einsetzen zu können, wird Patienten- bzw. Normalplasma mit $\text{Al}(\text{OH})_3$ behandelt, wobei durch Adsorption einige Faktoren dem Plasma entzogen werden.

$\text{Al}(\text{OH})_3$ -behandeltes Zitratplasma

enthält: Faktor I, V, VIII

entfernt wurden: Faktor II, VII, IX, X

Von den thromboplastinbildenden Faktoren der ersten Phase enthält $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Plasma insbesondere die unveränderte Menge an Faktor VIII. Im Serum finden sich dagegen nur die sogenannten Serumfaktoren.

Serum enthält: Faktor VII, IX, X

entfernt wurden: Faktor I, II, V, VIII

Im Gegensatz zu $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Plasma eignet sich Normalserum aufgrund seines hohen Faktor IX- und X-Gehaltes als Faktor IX- und X-Quelle. Sowohl dem $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Plasma als auch dem Serum fehlt das Prothrombin. Als Plättchenfaktor-3-Quelle werden lyophilisierte Thrombozyten bestimmter Konzentration verwendet.

Faktor VIII - Bestimmung

2 ml Patienten - Zitratplasma werden 3 mal mit je $1/10$ Volumen $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Suspension während 1 Minute verrührt und hierauf 15 Minuten bei 3000 Umdrehungen zentrifugiert.

Testansatz:

0,5 ml $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Patientenplasma (Verdünnung 1:5 mit Aqua dest.)

0,5 ml Normalserumverdünnung (1:10)

0,5 ml Thrombozyten Suspension

0,5 ml CaCl_2 -Lösung

Sofort nach der CaCl_2 -Zugabe wird eine Stoppuhr in Gang gesetzt und das Inkubationsgemisch bei 37°C stengelassen. Nach 2 Minuten entnimmt man mittels einer Pipette 0,1 ml des Ansatzgemisches und gibt es zu, im Koagulometer bei 37°C vorgewärmten Substratplasma (0,1), das mit 0,1 ml Diäthylbarbituratpuffer pH 6,7 versetzt ist. Gleichzeitig wird das Koagulometer eingeschaltet und anschließend die Plasma-Thromboplastinzeit notiert. Nach weiteren 60 Sekunden wird der Vorgang wiederholt und solange weitergeführt, bis die Gerinnungszeiten nicht mehr kürzer werden.

Faktor X - Bestimmung

Die Bestimmung wird genauso ausgeführt wie bei Faktor VIII, jedoch unter Verwendung von $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Normalplasma und Patientenserum.

11. F a k t o r X

Der Faktor X, auch Stuart - Prower - Faktor genannt, ist an der Bildung des Blutthromboplastins in der Weise beteiligt, daß er zwar die Geschwindigkeit der Bildung, nicht aber die Quantität des Thromboplastins beeinflußt. Ein Faktor X-Mangel äußert sich sowohl durch eine verlängerte Thromboplastinzeit als auch durch einen pathologischen Thromboplastinbildungstest.

Russel - Viper - Venom, das in Abwesenheit von Faktor X keine gerinnungsfördernde Eigenschaften zeigt, wirkt in Gegenwart des Faktors X als Thrombokinase, indem es Prothrombin in Thrombin überführt. Die Aktivität wird durch Zusatz von Lecithin oder Kephalin erheblich verstärkt.

Die Russel - Viper - Venom - Gerinnungszeit, auch als " partial thromboplastin time " bezeichnet, hängt in einem an Faktor II und V angereicherten Plasma vom Faktor X-Gehalt des zu untersuchenden Plasmas ab. Eine Methode zur Bestimmung von Faktor X wurde von BACHMAN u.a. beschrieben.

In ein Koagulometerglas gibt man:

0,1 ml des zu untersuchenden Plasmas, das mit 0,9 % iger NaCl-Lösung 1 + 9 verdünnt wurde, fügt

0,1 ml Reagenz zur Faktor X-Bestimmung und

0,1 ml RVV - Lösung hinzu.

Bei 37°C wird 1 Minute vorgewärmt, bevor man durch Zugabe von

0,1 ml gleichfalls vorgewärmter m/40 CaCl₂-Lösung rekalkifiziert. Gleichzeitig wird das Koagulometer in Gang gebracht und die Gerinnungszeit notiert.

12. Thrombozytenzählung

Die Thrombozyten wurden direkt (KRAFT) bestimmt. Die ersten Tropfen Blut wurden in einem Paraffinschälchen aufgefangen und in einer Erythrozytenpipette, die vorher mit Verdünnungsflüssigkeit durchgespült worden war, bis zur Graduierung 0,5 aufgezogen und anschließend mit Verdünnungsflüssigkeit bis zur Marke 101 aufgefüllt. Nach 5 Minuten Schütteln wurde die Neubauer-Zählkammer gefüllt und zur Sedimentierung für 15 Minuten in eine feuchte Kammer gebracht. Im Mikroskop wurden dann 4×16 kleine Quadrate bei einer Vergrößerung von 12×40 diagonal ausgezählt. Die Berechnung der Thrombozyten erfolgte nach der Formel:

$$I \times V \times G = \text{Anzahl der Zellen/mm}^3$$

I = Inhalt der Netzeinteilung in der Zählkammer

V = Verdünnung

G = Grundzahl, das ist die Zahl der ausgezählten Zellen dividiert durch die Zahl der ausgezählten Quadrate

Als Verdünnung wurde folgende Lösung verwendet:

Natriumzitrat	3,8
Formalin neutral 4% ig	2,0
Brillant - Kresylblau	0,05
Aqua dest.	100,0

IV. E R G E B N I S S E

H U N D E

R e t r a k t i o n

Nr.	Temp.	15	30	45	60	75	90 Minuten
Boxer Rüde 1 1/2 J. 498/71 21.9.71 14 ¹⁵	20°C	11	17	22	26	31	36
Schäferhund Rüde 8 1/2 J. 494/71 22.9.71 13 ¹⁵	20°C	6	10	15	21	25	30
Dackelbastard Rüde 5 J. 484/71 23.9.71 10 ¹⁵	20°C	10	15	21	26	31	37
Dalmatinerhündin 2 J. 490/71 23.6.71 13 ⁴⁵	23°C	9	14	17	25	31	36
Schäferhund Rüde 3061/71 19.7.71 11 ⁴⁵	22°C	11	17	25	31	36	41
Schäferhund Rüde 5 J. 429/71 12.8.71 9 ³⁰	23°C	7	12	16	21	26	31
Schäferhund Rüde 8 J. 119/72 24.2.72 10 ⁴⁵	20°C	6	11	17	23	28	32
Gr. Münsterländer Hündin 126/72 25.2.72 14 ⁰⁰	20°C	10	15	19	26	30	34
Schäferhündin 2 J. 663/72 16.11.72 10 ³⁰	20°C	15	25	32	38	45	52
Pudel Rüde 15 J. 21.11.72 10 ¹⁵	20°C	12	16	22	28	33	39
Bastard Rüde 3063/72 23.11.72 11 ⁰⁰	20°C	9	12	16	20	25	28

Nr.			Temp.	15	30	45	60	75	90 Minuten
Schäferhund Rüde									
3069/72	28.11.72	10 ³⁰	20°C	10	15	19	24	29	34
Schäferhund Rüde 8 J.									
	7.12.72	10 ⁰⁰	20°C	7	10	15	22	28	35
Jriscch Setter Rüde									
1577/73	12.1.73	13 ⁴⁵	21°C	9	14	20	26	31	37
Dobermann Rüde 2 1/2J.									
23/73	15.1.73	14 ³⁰	20°C	10	14	19	25	30	36
Boxerbastard I Hündin 3/4J.									
	16.1.73	11 ⁰⁰	20°C	7	12	18	25	31	38
Boxerbastard II Hündin 3/4J.									
	17.1.73	10 ⁰⁰	20°C	8	11	16	22	27	34
Boxerbastard III Rüde 3/4J.									
	19.1.73	11 ⁴⁵	20°C	6	10	15	21	27	33

Der physiologische Mittelwert lautet: $35,5 \pm 5,0$ Minuten

H e p a r i n t o l e r a n z t e s t	(H)	(Sekunden)
T h r o m b o p l a s t i n z e i t	(THP)	(")
T h r o m b i n z e i t	(TH)	(")

Nr.	H	THP	TH
Boxer Rüde 1 1/2J. 498/71	139	8	14
Schäferhund Rüde 8 1/2J. 494/71	197	7	16
Dackelbastard Rüde 5J. 484/71	174	7	13,5
Dalmatinerhündin 2J. 490/71	123	6,5	11
Schäferhund Rüde 3061/71	115	8	12
Schäferhund Rüde 5J. 429/71	125	8	12
Schäferhund Rüde 8J. 119/72	190	13	10,5
Gr. Münsterländer Hündin 126/72	130	7	11
Schäferhündin 2J. 663/72	140	8	15
Pudel Rüde 15J.	160	7	15,5
Bastard Rüde 3063/72	180	10	14,5

Nr.	H	THP	TH
Schäferhund Rüde 3069/72	122	8,5	16
Schäferhund Rüde 8J.	137	9	17
Jriscb Setter Rüde 1577/73	150	9	10,5
Dobermann Rüde 2 1/2J. 23/73	186	5,5	12
Boxerbastard I Hündin 3/4J.	95	6	10
Boxerbastard II " "	105	8	9,5
Boxerbastard III Rüde "	136	7	11

Der physiologische Mittelwert beträgt:

Für den Heparintoleranztest	144,6 Sekunden
für die Thromboplastinzeit	7,9 $\pm$ 3,1 Sekunden
für die Thrombinzeit	12,9 $\pm$ 4,1 Sekunden

Prothrombinverbrauchstest

Nr.	Plasma (Sekunden)	Serum (Sekunden)
Boxer Rüde 1 1/2J. 498/71	21	51
Schäferhund Rüde 8 1/2J. 494/71	17	59
Dackelbastard Rüde 5J. 484/71	14,5	47
Dalmatinerhündin 2J. 490/71	14	64
Schäferhund Rüde 3061/71	15	53
Schäferhund Rüde 5J. 429/71	13,5	56
Schäferhund Rüde 8J. 119/72	20	60
Gr. Münsterländer Hündin 126/72	24,5	65
Schäferhündin 2J. 663/72	16	52
Pudel Rüde 15J.	14	46
Bastard Rüde 3063/72	14	49,5

Nr.	Plasma (Sekunden)	Serum (Sekunden)
Schäferhund Rüde 5069/72	18	51
Schäferhund Rüde 8J.	17	48
Jriscch Setter Rüde 1577/73	15,5	49
Dobermann Rüde 2 1/2J. 23/73	21	45
Boxerbastard I Hündin 3/4J.	19	54
Boxerbastard II " "	15	61
Boxerbastard III Rüde "	17,5	52

Der physiologische Mittelwert lautet für das Plasma $16,8 \pm 3,8$ Sekunden, und für das Serum $53,0 \pm 9,5$ Sekunden.

Thromboplastingenerationstest

Nr.	Gerinnung (Sek.)		Aktivierung (Sek.)	
	F.VIII	F.IX	F.VIII	F.IX
Boxer Rüde 1 1/2J. 498/71	5	12	244,5	236
Schäferhund Rüde 8 1/2J. 494/71	8,5	10	198,5	235
Dackelbastard Rüde 5J. 484/71	8	13,5	241,5	249,5
Dalmatinerhündin 2J. 490/71	10	11,5	189	194
Schäferhund Rüde 3061/71	9,5	8,5	226	179
Schäferhund Rüde 5J. 429/71	11	9	222	201,5
Schäferhund Rüde 8J. 119/72	10,5	12	238	190,5
Gr. Münsterländer Hündin 126/72	10	10,5	226	256
Schäferhündin 2J. 663/72	9,5	10,5	187	217
Pudel Rüde 15J.	9	10	214,5	206,5
Bastard Rüde 3063/72	10,5	13	210,5	216

Nr.	Gerinnung (Sek.)		Aktivierung (Sek.)	
	F.VIII	F.IX	F.VIII	F.IX
Schäferhund Rüde 3069/72	8,5	12	206	196,5
Schäferhund Rüde 8J.	9	8,5	191	210
Jriscb Setter Rüde 1577/73	7,5	12,5	181,5	210
Dobermann Rüde 2 1/2J. 23/73	7	8,5	211	204
Boxerbastard I Hündin 3/4J.	8,5	9	185,5	169,5
Boxerbastard II " "	8	10	204,5	229,5
Boxerbastard III Rüde "	7	11	209	193,5

Faktor VIII: Nach $210,1 \pm 31,5$ Sekunden Aktivierungszeit beträgt die Gerinnungszeit $8,9 \pm 1,8$ Sekunden.

Faktor IX: Hier wird nach $210,7 \pm 43,2$ Sekunden Aktivierungszeit die Gerinnungszeit von $10,6 \pm 2,5$ gemessen.

F a k t o r X

T h r o m b o z y t e n z a h l

Nr.	F. X (Sek.)	Thrombozytenzahl
Boxer Rüde 1 1/2J. 498/71	29	369 000
Schäferhund Rüde 8 1/2J. 494/71	18	721 000
Dackelbastard Rüde 5J. 484/71	23	614 000
Dalmatinerhündin 2J. 490/71	29	560 000
Schäferhund Rüde 3061/71	22	519 000
Schäferhund Rüde 5J. 429/71	18	405 000
Schäferhund Rüde 8J. 119/72	25	384 000
Gr. Münsterländer Hündin 126/72	25	551 000
Schäferhündin 2J. 663/72	22	373 000
Pudel Rüde 15J.	20	478 000
Bastard Rüde 3063/72	22	536 000

Nr.	F. X (Sek.)	Thrombozytenzahl
Schäferhund Rüde 3069/72	19	321 000
Schäferhund Rüde 8J.	27	397 000
Jriscb Setter Rüde 1577/73	20	421 000
Dobermann Rüde 2 1/2J. 23/73	24	471 000
Boxerbastard I Hündin 3/4J.	21	579 000
Boxerbastard II " "	20,5	593 000
Boxerbastard III Rüde "	19	611 000

Für den Faktor X beträgt der physiologische Mittelwert:

$22,1 \pm 5,5$ Sekunden.

Die Thrombozytenzahl schwankt zwischen 321 000 und 721 000.

P F E R D E

R e t r a k t i o n

Nr.			Temp.	15	30	45	60	75	90 Minuten
Klinikpferd									
23.7.71	10 ¹⁵	20°C	4	8	13	17	20	23	
Hannoveranerstute 7 1/2J.									
27.7.71	11 ⁰⁰	20°C	2	6	10	14	17	22	
Pferd 10J.									
1077/71	30.7.71	8 ⁴⁵	20°C	5	7	11	16	19	24
Wallach 7 1/2J.									
6.8.71	9 ⁴⁵	20°C	3	7	10	13	17	20	
Kaltblut 8J.									
7.10.71	10 ¹⁵	20°C	3	7	10	14	18	22	
Wallach									
1144/71	8.10.71	9 ³⁰	20°C	5	8	11	15	17	21
Apfelschimmel Wallach 5J.									
21.10.71	10 ⁰⁰	20°C	4	8	13	17	21	24	
Grauschimmelhengst 2 1/2J.									
1160/71	28.10.71	9 ¹⁵	20°C	3	7	11	14	17	21
Wallach 9 3/4J.									
8.6.72	9 ⁰⁰	20°C	3	8	10	12	16	22	
Fuchswallach 6J.									
9.6.72	9 ¹⁵	20°C	5	8	12	14	16	20	
Hengst 6J.									
13.7.72	9 ³⁰	20°C	3	5	7	9	10	12	

Nr.			Temp.	15	30	45	60	75	90 Minuten
Klinikpferd									
	14.7.72	10 ³⁰	20°C	5	8	10	12	15	20
Wallach 5J.									
1173/72	27.7.72	10 ¹⁵	20°C	4	6	8	10	13	16
Wallach 5J.									
1173/72	1.8.72	1045	20°C	3	5	8	10	13	15
Wallach 15J.									
1167/72	2.8.72	9 ⁰⁰	20°C	3	6	8	10	11	14
Stute 3J.									
1169/72	3.8.72	11 ³⁰	20°C	4	6	8	10	12	14
Hannoveranerstute 17J.									
1184/72	9.8.72	11 ¹⁵	27°C	5	9	11	13	17	20
Hengst									
1187/72	10.8.72	12 ⁰⁰	28°C	4	6	10	14	18	24
Wallach 6J.									
1190/72	22.8.72	10 ⁰⁰	22°C	5	8	12	15	19	23
Trakener Wallach 9J.									
1197/72	25.8.72	9 ³⁰	20°C	7	9	11	13	15	18
Ponny									
1196/72	30.8.72	9 ⁴⁵	20°C	4	8	12	16	19	21
Islandponny									
1215/72	20.9.72	11 ¹⁵	25°C	5	8	11	14	17	20
Fuchswallach 10J.									
1216/72	25.9.72	10 ⁰⁰	20°C	4	9	12	16	18	21
Fuchswallach									
1217/72	28.9.72	10 ⁴⁵	20°C	4	6	9	15	17	22

Nr.			Temp.	15	30	45	60	75	90 Minuten
Brauner Halbblutwallach 9J.									
1229/72	9.10.72	14 ³⁰	22°C	5	8	13	17	19	22
Brauner Wallach 2J.									
1231/72	10.10.72	15 ⁰⁰	27°C	4	7	10	13	17	21
Bay. Fuchswallach 5J.									
1232/72	26.10.72	10 ⁰⁰	20°C	3	7	10	13	16	20
Holsteiner Stute 12J.									
1239/72	27.10.72	9 ⁴⁵	20°C	4	6	9	13	16	19
Braune Araberstute 4J.									
1240/72	31.10.72	11 ³⁰	20°C	3	7	11	14	17	20
Warmblutwallach 9J.									
1246/72	2.11.72	10 ¹⁵	20°C	4	8	11	15	18	22
Wallach 13J.									
1250/72	7.11.72	11 ⁰⁰	20°C	5	8	12	15	17	20
Lippizanerhengst 8J.									
1003/73	5.1.73	9 ⁰⁰	20°C	3	5	8	13	16	19
Traberstute 3J.									
1019/73	18.1.73	9 ³⁰	20°C	4	9	13	16	19	23

Der physiologische Mittelwert liegt bei $20,0 \pm 5,0$ Minuten

H e p a r i n t o l e r a n z t e s t	(H)	(Sekunden)
T h r o m b o p l a s t i n z e i t	(THP)	(")
T h r o m b i n z e i t	(TH)	(")

Nr.	H	THP	TH
Klinikpferd	482	12	22
Hannoveranerstute 7 1/2J.	414	12	17
Pferd 10J. 1077/71	585	13	22
Wallach 7 1/2J.	665	13	20
Kaltblut 8J.	605	10,5	21
Wallach 1144/71	595	22	34
Apfelschimmel Wallach 5J.	780	10	22,5
Grauschimmelhengst 2 1/2J. 1160/71	1146	10	17
Wallach 9 3/4J.	540	13	18
Fuchswallach 6J.	500	10	16
Hengst 6J.	750	12,5	18,5
Klinikpferd	415	12	20
Wallach 5J. 1173/72	615	12	16
Wallach 5J. 1173/72 1.8.72	700	12	17

Nr.	H	THP	TH
1173/72 2.8.72 Plasma und Serum tiefgefroren		12,5	14
1173/72 3.8.72 Plasma und Serum tiefgefroren		19	14
1173/72 9.8.72 Plasma und Serum tiefgefroren		19	13
Wallach 15J. 1167/72	729	13	18
Stute 3J. 1169/72	615	23	14
Hannoveranerstute 17J. 1184/72	420	14	14
Hengst 1187/72	567	14	13
Wallach 6J. 1190/72	635	12	18
Trakener Wallach 9J. 1197/72	690	13	17
Ponny 1196/72	477	13,5	17
Islandponny 1215/72	545	12,5	20,5
Fuchswallach 10J. 1216/72	516	14	19,5

Nr.	H	THP	TH
Fuchswallach 1217/72	483	13	18,5
Brauner Halbblutwallach 9J. 1229/72	753	15	17
Brauner Wallach 2J. 1231/72	592	13	16
Bay. Fuchswallach 5J. 1232/72	634	13	16
Holsteiner Sute 12J. 1239/72	725	11	18,5
Braune Araberstute 4J. 1240/72	555	12	19
Warmblutwallach 9J. 1246/72	695	12,5	17
Wallach 13J. 1250/72	624	14	18
Lippizanerhengst 8J. 1003/73	608	15,5	16
Traberstute 3J. 1019/73	563	12	19

Der physiologische Mittelwert beträgt:

Für den Heparintoleranztest	590,6 Sekunden
für die Thromboplastinzeit	12,6 $\pm$ 2,5 Sekunden
für die Thrombinzeit	17,5 $\pm$ 4,5 Sekunden

Prothrombinverbrauchstest

Nr.	Plasma (Sekunden)	Serum (Sekunden)
Klinikpferd	16	40
Hannoveranerstute 7 1/2J.	16	54
Pferd 10J. 1077/71	17	26
Wallach 7 1/2J.	19	34
Kaltblut 8J.	19,5	44
Wallach 1144/71	20	40
Apfelschimmel Wallach 5J.	17,5	33
Grauschimmelhengst 2 1/2J. 1160/71	19	20
Wallach 9 3/4J.	28	35
Fuchswallach 6J.	18	26
Hengst 6J.	23	28
Klinikpferd	20	57
Wallach 5J. 1173/72	17,5	49
Wallach 5J. 1173/72 1.8.72	19	50
1173/72 2.8.72 Plasma u. Serum tiefgefroren	17	46,5
1173/72 3.8.72 Plasma u. Serum tiefgefroren	24	52

Nr.	Plasma (Sekunden)	Serum (Sekunden)
1173/72 9.8.72 Plasma u. Serum tiefgefroren	20	49
Wallach 15J. 1167/72	19	53
Stute 3J. 1169/72	23	42
Hannoveranerstute 17J. 1184/72	25	50
Hengst 1187/72	27,5	36
Wallach 6J. 1190/72	28	40
Trakener Wallach 9J. 1197/72	26,5	61,5
Ponny 1196/72	28	37
Islandponny 1215/72	23,5	31
Fuchswallach 10J. 1216/72	24	44
Fuchswallach 1217/72	22	56
Brauner Halbbblutwallach 9J. 1229/72	26	39

Nr.	Plasma (Sekunden)	Serum (Sekunden)
Brauner Wallach 2J. 1231/72	22,5	42
Bay. Fuchswallach 5J. 1232/72	22	45
Holsteiner Stute 12J. 1239/72	18	43
Braune Araberstute 4J. 1240/72	23,5	39
Warmblutwallach 9J. 1246/72	20	41
Wallach 13J. 1250/72	25,5	39
Lippizanerhengst 8J. 1003/73	21,5	42
Traberstute 3J. 1019/73	18,5	39

Der physiologische Mittelwert lautet für das Plasma $21,5 \pm 6,0$ Sekunden, und für das Serum $41,3 \pm 15,5$ Sekunden.

Thromboplastingenerationstest

Nr.	Gerinnung (Sek.)		Aktivierung (Sek.)	
	F.VIII	F.IX	F.VIII	F.IX
Klinikpferd	19	9,5	542	299,5
Hannoveranerstute 7 1/2J.	19,5	10	584	327
Pferd 10J. 1077/71	20,5	10,5	603	296,5
Wallach 7 1/2J.	17	8,5	683,5	297,5
Kaltblut 8J.	19	10	585	328
Wallach 1144/71	18,5	12	615	241,5
Apfelschimmel Wallach 5J.	21,5	11,5	697	283,5
Grauschimmelhengst 2 1/2J. 1160/71	17	12	603	349
Wallach 9 3/4J.	18	10	683,5	307
Fuchswallach 6J.	16	8	688,5	281,5
Hengst 6J.	17,5	9,5	597	369,5
Klinikpferd	18,5	11,5	618	342,5
Wallach 5J. 1173/72	12	8,5	560	327
Wallach 5J. 1173/72	15,5	9	556	234

Nr.	Gerinnung (Sek)		Aktivierung (Sek)	
	F.VIII	F.IX	F.VIII	F.IX
1173/72 2.8.72 Plasma u. Serum tiefgefroren	14	10	552,5	271
1173/72 3.8.72 Plasma u. Serum tiefgefroren	13	9	497	251
1173/72 9.8.72 Plasma u. Serum tiefgefroren	14	12	558	163
Wallach 15J. 1167/72	14	11	447	333
Stute 3J. 1169/72	15	14,5	436,5	558
Hannoveranerstute 17J. 1184/72	14,5	10,5	495	215,5
Hengst 1187/72	15	9,5	560,5	164
Wallach 6J. 1190/72	15,5	10,5	572	188
Trakener Wallach 9J. 1197/72	19,5	9,5	555	208,5
Ponny 1196/72	22	12	577,5	351
Islandponny 1215/72	21	11,5	558	158,5
Fuchswallach 10J. 1216/72	21	10,5	480,5	256
Fuchswallach 1217/72	22	9	598	270

Nr.	Gerinnung (Sek)		Aktivierung (Sek)	
	F.VIII	F.IX	F.VIII	F.IX
Brauner Halbblutwallach 9J. 1229/72	19	9,5	574,5	242
Brauner Wallach 2J. 1231/72	21	10	492	235
Bay.Fuchswallach 5J. 1232/72	22	9,5	566	257
Holsteiner Stute 12J. 1239/72	21	10,5	573,5	251
Braune Araberstute 4J. 1240/72	21,5	11	536,5	241
Warmblutwallach 9J. 1246/72	20	10,5	482	286
Wallach 13J. 1250/72	19	9	569,5	274,5
Lippizanerhengst 8J. 1003/73	17,5	11,5	582	329,5
Traberstute 3J. 1019/73	16	10	608	307,5

Physiologische Werte:

Faktor VIII: Nach $568,5 \pm 130,7$ Sekunden Aktivierungszeit beträgt die Gerinnungszeit $18,1 \pm 5,0$ Sekunden

Faktor IX: Hier wird nach $278,4 \pm 103,2$ Sekunden Aktivierungszeit die Gerinnungszeit von $10,0 \pm 3,2$ gemessen.

F a k t o r X

T h r o m b o z y t e n z a h l

Nr.	F. X (Sek)	Thrombozytenzahl
Klinikpferd	32	377 000
Hannoveranerstute 7 1/2J.	35	421 000
Pferd 10J. 1077/71	33	312 000
Wallach 7 1/2J.	27	396 000
Kaltblut 8J.	26	376 000
Wallach 1144/71	28	391 000
Apfelschimmel Wallach 5J.	29	412 000
Grauschimmelhengst 2 1/2J. 1160/71	35	517 000
Wallach 9 3/4J.	40	403 000
Fuchswallach 6J.	33	367 000
Hengst 6J.	40	419 000
Klinikpferd	35	342 000
Wallach 5J. 1173/72	36	380 000
Wallach 5J. 1173/72 1.8.72	33	320 000

Nr.	F. X (Sek)	Thrombozytenzahl
1173/72 2.8.72 Plasma u. Serum tiefgefroren	35	
1173/72 3.8.72 Plasma u. Serum tiefgefroren	36	
1173/72 9.8.72 Plasma u. Serum tiefgefroren	32,5	
Wallach 15J. 1167/72	34	320 000
Stute 3J. 1169/72	33	382 000
Hannoveranerstute 17J. 1184/72	32	360 000
Hengst 1187/72	35	352 000
Wallach 6J. 1190/72	37	324 000
Trakener Wallach 9J. 1197/72	39	298 000
Ponny 1196/72	33,5	277 000
Islandponny 1215/72	36,5	520 000
Fuchswallach 10J. 1216/72	34,5	321 000

Nr.	F. X (Sek)	Thrombozytenzahl
Fuchswallach 1217/72	37,5	359 000
Brauner Halbblutwallach 9J. 1229/72	32	294 000
Brauner Wallach 2J. 1231/72	35,5	372 000
Bay. Fuchswallach 5J. 1232/72	34	327 000
Holsteinerstute 12J. 1239/72	29	312 000
Braune Araberstute 4J. 1240/72	32	358 000
Warmblutwallach 9J. 1246/72	30	412 000
Wallach 13J. 1250/72	33	417 000
Lippizanerhengst 8J. 1003/73	31	397 000
Traberstute 3J. 1019/73	29,5	356 000

Für den Faktor X beträgt der physiologische Mittelwert:

33,4 $\pm$ 7,0 Sekunden.

Die Thrombozytenzahl schwankt zwischen 294 000 und 520 000.

V. D I S K U S S I O N

Die einzelnen Gerinnungstests

1. Retraktion

HELL gibt den Reaktionswert für den Menschen nach 150 Minuten an. Nach dieser Zeit ergibt sich bei Pferden und Hunden eine derartige Streubreite, sodaß ich in Anlehnung an die Arbeit von WEBER (1969) den 90-Minuten-Wert als Richtpunkt wählte. Die Retraktion hat hier ihre volle Aussagekraft erreicht. Der physiologische Mittelwert beträgt nach meinen Untersuchungen bei den Hunden $35,5 \pm 5,0$, bei den Pferden lautet die entsprechende Zahl $20,0 \pm 5,0$. Die von mir gefundenen Werte liegen etwas tiefer als die von WEBER erarbeiteten, was aber sicher mit der individuellen Arbeitsmethode zusammenhängt. Die entsprechenden Zahlen lauten bei WEBER für Hunde $42,0 \pm 10,3$, für Pferde $22,5 \pm 3,7$.

Man sieht, daß der physiologische Schwankungsbereich bei Hunden und Pferden nahezu gleich ist, daß jedoch sämtliche Kurven von Pferden wesentlich tiefer verlaufen, als die von Hunden.

2. Heparintoleranztest

Die physiologische Schwankungsbreite beim Heparintoleranztest beträgt für den Hund 95 - 197 Sekunden, bei einem Mittelwert von 144,6 Sekunden.

Beim Pferd wurde für die physiologische Schwankungsbreite der Wert von 414 - 780 Sekunden gefunden. Der Mittelwert beträgt hier 590,6 Sekunden.

Der Heparintoleranztest dient zur Erfassung der Gerinnungsneigung des Blutes schlechthin. Er ist ein globaler Gerinnungstest ebenso wie die Rekalzifizierungszeit, jedoch von größerer Empfindlichkeit, und daher genauer.

Heparin wirkt in verschiedenen Phasen der Blutgerinnung als Hemmstoff und bewirkt somit auch in niedrigen Konzentrationen eine Verlängerung der Gerinnungszeit, wodurch dieser Test empfindlicher wird und eine überdeckte Hyper- oder Hypokoagulabilität eher aufgedeckt werden kann. SIGG spricht von einer Gerinnungszeit im "Zeitlupentempo".

Eine Verlängerung der Gerinnungszeit weist auf einen Mangel oder Fehlen eines Gerinnungsfaktors bzw. auf eine Hypokoagulaemie hin, wobei nicht gesagt werden kann, in welcher Phase die Störung liegt, da das Heparin in den verschiedensten Phasen wirkt. Eine Verkürzung zeigt eine Hyperkoagulaemie auf. Generell kann man den Heparintoleranztest dazu benutzen, eine Koagulopathie von einer Angiopathie oder Thrombopenie zu unterscheiden.

3. Thromboplastinzeit

Die Bestimmungen wurden mit Simplastin durchgeführt.

Als physiologische Schwankungsbreite erhielt ich beim Hund den Wert von $7,9 \pm 3,1$ Sekunden, und beim Pferd den Wert von $12,6 \pm 2,5$ Sekunden. Diese Ergebnisse liegen auf gleicher Höhe, wie die in der Literatur angegebenen. Der vergleichbare Wert aus der Humanmedizin liegt mit $14,7 \pm 1,2$ Sekunden höher.

4. Thrombinzeit

Für die Thrombinzeit ergaben meine Untersuchungen unter Verwendung von Antithrombinreagenz bei Hunden den physiologischen Wert von $12,9 \pm 4,1$ Sekunden. Bei Pferden ergab sich die Zeit

von $7,5 \pm 4,5$ Sekunden.

5. Prothrombinverbrauchstest

Im Prothrombinverbrauchstest werden der Prothrombingehalt des Plasmas vor der Gerinnung und der Restprothrombingehalt des Serums nach der Gerinnung bestimmt. Der Prothrombingehalt des Plasmas ist physiologischerweise höher, das heißt die gefundenen Gerinnungszeiten sind kürzer, als dies bei der Bestimmung des Restprothrombins im Serum der Fall ist. Hier sind die Gerinnungszeiten beträchtlich länger, was auf einen niedrigeren Prozentsatz an Prothrombin hindeutet.

So erhielt ich bei Hunden für das Plasma den Wert von $16,8 \pm 3,8$ Sekunden, während der Wert für das Serum $53,0 \pm 9,5$ Sekunden betrug. Bei Pferden lauten die Werte für das Plasma $21,5 \pm 6,0$ Sekunden und für das Serum $41,3 \pm 15,5$ Sekunden.

6. Thromboplastingenerationstest

Bei dieser Bestimmung werden die Faktoren VIII und IX erfaßt. Die zu verschiedenen Zeitpunkten, während der kontinuierlich zunehmenden Aktivierungszeit, gefundenen Gerinnungszeiten stellen ein Maß für das entstandene Thromboplastin dar, was wiederum ein Maß für den jeweiligen in Unterschuß vorhandenen Faktor bedeutet. Die Entwerte für die jeweiligen Faktoren sind gefunden, wenn die Gerinnungszeiten nicht mehr kürzer werden.

In der Tiermedizin sind mir keine Normalwerte bekannt. Die Humanmedizin gibt bei gleicher Ausführung der Bestimmungen nach 120 - 240 Sekunden Aktivierungszeit eine Gerinnungszeit von 10 - 13 Sekunden an.

Bei meinen Untersuchungen ergaben sich bei Hunden für den Faktor VIII nach $210,1 \pm 31,5$ Sekunden Aktivierungszeit eine Gerinnungszeit von $8,9 \pm 1,8$ Sekunden und für Faktor IX nach $210,7 \pm 43,2$ Sekunden Aktivierungszeit eine Gerinnungszeit von $10,6 \pm 2,5$ Sekunden.

Bei Pferden lauten die entsprechenden Werte für den Faktor VIII $568,5 \pm 130,7$ Sekunden Aktivierungszeit bei $18,1 \pm 5,0$ Sekunden Gerinnungszeit und für Faktor IX eine Aktivierungszeit von $278,4 \pm 103,2$ Sekunden bei einer Gerinnungszeit von $10,0 \pm 3,2$ Sekunden.

Es ist zu beobachten, daß die Werte für die Hunde mit denen des Menschen nahezu identisch sind, wohingegen die Pferde weit höher gelegene Werte zeigen.

7. Faktor X

Es wird die Gerinnungszeit von verdünntem Zitratplasma nach Inkubation mit überschüssigem Prothrombin, Faktor V, Lecithin oder Kephalin, Russel-Viper-Venom und anschließendem Recalzifizieren ermittelt,

Aus der Tiermedizin sind mir ebenfalls keine Vergleichswerte bekannt. Der Standardwert in der Humanmedizin wird mit 20,3 Sekunden angegeben.

Meine Untersuchungen an Hunden zeigten mit $22,1 \pm 5,5$ Sekunden ein annähernd gleiches Ergebnis wie beim Menschen, während die Werte für die Pferde mit $33,4 \pm 7,0$ Sekunden höher lagen.

8. Thrombozytenzählung

Die Thrombozytenzahl bei den Haussäugetieren ist einer großen Schwankungsbreite unterworfen. In der Literatur sind die Normalwerte für Hunde mit 188 000 - 960 000 und für Pferde mit 250 000 - 500 000 angegeben.

Die von mir gefundenen Werte lagen in der gleichen Schwankungsbreite, nämlich bei Hunden zwischen 321 000 und 721 000 und bei Pferden zwischen 294 000 und 520 000.

Ich arbeitete bei meinen Untersuchungen ausschließlich mit Reagenzien aus der Humanmedizin. Deshalb lag mein größtes Interesse an dem Gelingen der mit diesen Reagenzien an Hunden und Pferden ausgeführten Tests, die sich im Rahmen meiner Arbeit hauptsächlich auf die Faktoren VIII, IX und X bezogen. Wie bereits die Arbeiten von HAACK, HAMPL, THOMA und JEBER zeigten, so beweisen auch meine im Gerinnungsstatus weiterführenden Ergebnisse, daß Reagenzien und Methoden ohne Änderung für Hund und Pferd übernommen werden können. Da es galt, dies bei den Gerinnungsfaktoren der ersten Phase aufzuzeigen, bevorzugte ich Tiere, die entweder gesund waren, oder deren Erkrankung nicht auf eine Gerinnungsstörung schließen ließen. Somit konnte ich physiologische Werte ermitteln, an Hand derer man in der Lage ist, andersgeartete Ergebnisse auszuwerten.

Tiere mit abweichenden Ergebnissen:

Bei dem Hund Nr. 663/72 verlief die Retraktion vom 15-Minutenwert an schneller als es dem physiologischen Mittelwert entspricht. Der 90-Minutenwert lag mit 52 um 16,5 höher als der Mittelwert. Nur Zeit der Untersuchung lag von dem Patienten

kein pathologischer Befund vor.

Sämtliche anderen Gerinnungsteste zeigten physiologische Werte.

Bei der Auswertung der Retraktion ist es wichtig zu beachten, daß nicht nur bestimmte Krankheiten, sondern auch Umwelteinflüsse, Tagesrhythmik, Stress-Situationen, kurz alle Belastungen des Vegetativen Nervensystems die Werte stark beeinflussen.

Beim Hund Nr. 126/72 lautete die klinische Diagnose: Hochgradige Anämie, Blasenreiz, blutiger Harn.

Alle Gerinnungstests lieferten physiologische Werte, mit Ausnahme des Prothrombinverbrauchstestes, der für das Plasma 24,5 Sekunden und für das Serum 65,0 Sekunden ergab.

Für den Prothrombinverbrauch im Plasma lautet der physiologische Wert $16,8 \pm 3,8$ Sekunden, für den Restprothrombinverbrauch im Serum $53,0 \pm 9,5$ Sekunden.

Der Prothrombingehalt ist bei diesem Patienten sowohl im Plasma als auch im Serum erhöht, oder anders ausgedrückt: Die Prothrombinaktivität ist herabgesetzt, wobei man aber auch beachten muß, daß der Prothrombinverbrauchstest eigentlich einen Gruppentest insofern darstellt, als keine Aussagen über den Mangel eines bestimmten Faktors getroffen werden können. Bei der Überführung von Prothrombin (Faktor II) in Thrombin sind maßgeblich Thrombokinasen (Faktor III) und Ca^{++} (Faktor IV) beteiligt. So muß bei diesem Patienten nicht nur die Prothrombinaktivität gestört sein, sondern es kann auch die Thrombokinasenbildung herabgesetzt sein, oder ein Mangel an Ca^{++} vorliegen. Letzteres könnte bei der vorliegenden Diagnose durchaus in Frage kommen.

Bei dem Pferd Nr. 1160/71, bei dem nach der klinischen Untersuchung der Verdacht auf Leberschaden gestellt wurde, ist der Wert im Heparintoleranztest mit 1446 Sekunden stark erhöht. Dies weist auf einen Mangel oder Fehlen eines Gerinnungsfaktors bzw. eine Hypokoagulaemie hin, wobei nicht gesagt werden kann, in welcher Phase die Störung liegt, da das Heparin in den verschiedensten Phasen wirkt.

Weiterhin zeigt der Patient eine Störung beim Prothrombinverbrauchstest. Während der Wert beim Prothrombinverbrauch im Plasma normal ist, weist die Bestimmung im Serum mit 20 Sekunden auf einen erhöhten Restprothrombingehalt hin. Sind also im Serum noch beträchtliche Mengen an Prothrombin nachweisbar, so war der während der Gerinnung auftretende Prothrombinverbrauch vermindert, was bei den verschiedensten Arten der Hämophilie, Thrombopenie und Thrombopathie der Fall ist. Wenn man die Diagnose Leberschaden mit heranzieht, so liegt der Verdacht nahe, daß die bei diesem Patienten aufgetretenen Störungen im Gerinnungsablauf mit dieser Erkrankung zusammenhängen.

Ich wage diese Behauptung, da auch vor mir schon HAACK, HAMPL, REGER, THOMA und WEBER in ihren Arbeiten über Blutgerinnungsuntersuchungen zu dem Ergebnis kamen, daß bei Erkrankung der Leber meistens Gerinnungsstörungen auftraten.

So auch bei dem Pferd Nr. 1144/71, bei dem die Diagnose ebenfalls Leberschaden lautet. Während bei diesem Patienten alle anderen Gerinnungstests im physiologischen Schwankungsbereich lagen, waren die Thromboplastinzeit mit 22 Sekunden und die Thrombinzeit mit 34 Sekunden stark verlängert.

Beim Pferd Nr. 1169/72 mit der Diagnose " Anhaltendes Fieber " war die Thromboplastinzeit mit 23 Sekunden ebenfalls verlängert.

Eine interessante Tatsache konnte ich bei dem 6 jährigen Wallach Nr. 1190 feststellen. Auf das Pferd wurde ich aufmerksam, als mir der Besitzer erzählte, das Tier hätte Hautwunden, die nicht zuheilen und immer wieder zu bluten anfangen.

Nach der Blutentnahme aus der Vena jugularis konnte beobachtet werden, daß es aus der Einstichstelle noch ca. 8 - 10 Minuten nachblutete, wobei das ausgetretene Blut selbst rasch gerann. Sämtliche von mir durchgeführten Gerinnungstests zeigten physiologische Werte.

Hier bin ich der Ansicht, daß es sich um keine eigentliche Gerinnungsstörung handelt, sondern, daß ein vaskuläres Blutungsübel vorliegt, verursacht durch Kapillarfragilität bzw. Gefäßanomalien. Derartige Blutungserscheinungen können durch die Messung der Blutungszeit nach dem Rumpel-Leede-Test genauer diagnostiziert werden, was aber im Rahmen meiner Arbeit nicht berücksichtigt werden konnte.

Was nun die Hämophilie A und B betrifft, konnte ich bei meinen Untersuchungen keinen Fall feststellen, bei dem der Thromboplastingenerationstest Werte lieferte, die auf eine derartige Erkrankung schließen ließen. Aus dem mir zur Verfügung gestandenem Material von insgesamt 51 Tieren konnte nicht definitiv ausgesagt werden, daß es bei Hunden und Pferden keine Hämophilie gibt. In der Literatur findet man Angaben über Hämophilie bei Tieren. So berichten BRINKHOUS und Mitarbeiter 1950 von Experimenten bei an Hämophilie leidenden Hunden. 1960 beschreibt

MUSTARD eine Hämophilie B bei Hunden, die der des Menschen weitgehend entspricht.

Es ist sicher richtig, daß man bei Tieren durch entsprechende Kreuzungen Bluter züchten kann, um an ihnen zu experimentieren. Es ist aber sicher auch richtig, daß in der Praxis der Tiermedizin die Hämophilie keine Rolle spielt. Dies liegt meines Erachtens daran, daß die an Hämophilie erkrankten Tiere, entweder schon bei der Geburt (Abreißen der Nabelschnur) oder kurze Zeit später an der Erkrankung sterben, und wenn dies bei einer milderer Form nicht der Fall ist, sie bestimmt nicht zur Weiterzucht verwendet werden. In beiden Fällen ist damit einer Weitervererbung vorgebeugt.

Wenn man dies zusammen mit meinen Untersuchungsergebnissen berücksichtigt, so ist meine Arbeit auch dahingehend zu verstehen, daß bei den routinemäßigen Gerinnungsuntersuchungen in der Tiermedizin die Durchführung des Thromboplastin-generationstestes nicht notwendig ist.

Für die tierärztliche Praxis ist es entscheidend bei einem Patienten mit Blutungserscheinungen zu erfahren, ob es sich um eine Koagulopathie, also um eine echte Gerinnungsstörung, handelt, oder ob das Blutungsübel auf Gefäßwandschädigungen zurückzuführen ist. Um dies zu diagnostizieren genügt es, die Gruppentests wie Blutungszeit, Heparintoleranzzeit, Thromboplastinzeit und Thrombinzeit durchzuführen. Hat man nach Durchführung dieser Tests eine Koagulopathie festgestellt, so kann man an Hand des kleinen Gerinnungsstatus nähere Auskunft über die einzelnen Faktoren bekommen.

VI. Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Hämophilie A und B ist eine Koagulopathie, die durch das Fehlen oder die Verminderung von Faktoren der ersten Phase, insbesondere der Faktoren VIII und IX hervorgerufen wird. Die Bestimmung der Faktoren VIII und IX erfolgt durch den Thromboplastingenerationstest.

Die gefundenen Werte lagen ausschließlich innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite.

Es stellte sich heraus, daß die Hämophilie für die tierärztliche Praxis keine Rolle spielt, da erkrankte Tiere entweder frühzeitig sterben, oder durch Ausschluß aus der Zucht das rezessive Merkmal der Hämophilie kaum weitervererben.

Für die tiermedizinische Diagnostik ist es wichtig, echte Gerinnungsstörungen von Gefäßwandschädigungen zu unterscheiden, wobei echte Gerinnungsstörungen, die hauptsächlich in Folge von Lebererkrankungen auftreten, durch die Gruppentests und an Hand des kleinen Gerinnungsstatus erfaßt werden können.

Die Durchführung des Thromboplastingenerationstestes ist daher im Rahmen der routinemäßigen Gerinnungsuntersuchungen in der Tiermedizin nicht notwendig.

S U M M A R Y

The hemophilia A and B is a coagulopathia which is caused by lack or diminishing of factors of the first phase, specially of the factors VIII and IX. The factors are determined by the thromboplastin generation-test. The results were all-without exception-found within the physiological field of variation.

Animals which are sick of hemophilia either die very early or hardly transmit the recessive characteristics of hemophilia as those animals are excluded from breeding. It is therefore to be stated that hemophilia is of no relevance for veterinary.

It is important for veterinary diagnosis to distinguish genuin (real) disorder of coagulation (coagulopathies) from damages of the vascular system. Genuin (real) disorders of coagulation which are mostly the consequence of hepatic diseases can be analysed by group-tests or by the little status of coagulation.

The execution of the thromboplastin generation-test is therefore not necessary in veterinary within the frame of routine analysis of coagulation.

VII. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- Ament: Die Gerinnungszeit des Blutes der
Haustiere
Pflügers Arch. 197, (1921/22) 556
- Bathe, R.K.: Untersuchungen über die Blutgerinnung
bei verschiedenen Tierarten
Antithrombin II und Antithrombin III
Vet. Diss. München 1968
- Begemann, H.: Klinische Hämatologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1970
- Boros, B.: Lehrbuch der klinischen Hämatologie
München - Gräfelfing 1960
- Brock, W.E. Canine Haemophilia B
- Buckner, R.G. Brit. J. Haemat. 6, (1960) 259
- Hampton, J.W.
- Bird, R.M.
- Wulz, Ch.E.:
- Cobet, R. Klinik der Gegenwart
- Gutzeit, K. Urban u. Schwarzenberg München, Berlin
- Bock, H.E. Bd. IX 169, (1955-1972) 201
- Hartman, F.:
- Deutsch, E.: Blutgerinnungsfaktoren
Deuticke Wien 1955
- Eberhagen, D.: Klinische Chemie und Hämatologie
Urban und Schwarzenbeck
München, Berlin, Wien 1970

- Pantl,P. et al.: The coagulation of Horse Blood
J. Physiol. 142, (1958) 197
- Ponio,A. Die Thrombozyten des menschlichen
Schwendener,J.: Blutes
Huber, Bern 1942
- Gaston,L.W.: The blood - clotting factors
New England J. Med. 270, (1964) 236,290
- Grunke,W.: Lehrbuch der Hämatologie
Jena 1966 2.Auflage
- Haack,D.: Untersuchungen über die Blutgerinnung
bei verschiedenen Erkrankungen des
Hundes
Vet. Diss. München 1966
- Haag,A.: Die Gerinnungsdauer des Blutes bei
gesunden und kranken Tieren
Berl.tierärztl.Wschr. 46, (1930) 104
- Hampl,W.: Untersuchungen über die Blutgerinnung
bei Pferd,Rind und Hund
Vet. Diss. München 1968
- Heilmeyer,L.: Blut und Blutkrankheiten
Springer Verlag Berlin 1968
- Heilmeyer,L. Handbuch der gesamten Hämatologie
Hittmair,A.: Urban und Schwarzenberg
München,Berlin,Wien 1957
Bd.V, 3.Teil (1964)
- Hiepler,E.: Einführung in die Methodik der
Blutgerinnungsbestimmungen
Laboriumsmedizin Heft Nr. 10
Laborarzt - Verlag Würzburg

- Hirschfeld, H. Handbuch der allgemeinen Hämatologie
Berlin, Wien 1932
- Hittmair, A.: Die praktische, klinische Bedeutung
der Blutgerinnung
2. ges. inn. Med. 8, (1953) 918
- Jürgens, J. Klinische Methoden der Blutgerinnungs-
analyse
Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1959
- Beller, F.K.: Labormethoden der Veterinärmedizin
bei Haussäugetieren
Leik - Druck GmbH, Kehlheim 2. Aufl. 1964
- Kraft, H.: Die Bestimmung der Blutgerinnungs-
faktoren beim Pferd
Vet. Diss. Zürich 1959
- Krähenmann, A.: Innere Medizin 3. Aufl.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg,
New York 416, (1971) 422
- Kühn, H.A.: Irrwege der Blutgerinnungsforschung
Klin. Wschr. 15, (1936) 1835
- Lenggenhager, K.: Vergleichende Prothrombinzeit -
bestimmungen bei Haustieren
Vet. Diss. München 1955
- Lenz - Doroschkin, I.: Beziehungen zwischen Plättchenstoff-
wechsel und Retraktion des Blut-
gerinnsels
Dtsch.med.Wschr. 86, (1961) 897

- Mammen,E.: Die Bedeutung der Thrombozyten für das Blutgerinnungssystem
Materia Medica Nordmark 1962
- Mammen,E. Blutplättchen und gerinnungsaktive
Gross,R.: Plasmaproteine
Blut 8 (1962) 109
- Marbet,R. Probleme der Blutgerinnung
- Winterstein,A.: VI.Mitteilung,Physiol.Acta 11, (1953) 81
- Marx,R.: Der Thrombozyt
J.F. Lehmanns Verlag München 1969
- Merck,E.: Klinisches Labor
Darmstadt 1970
- Morawitz,P.: Beiträge zur Kenntnis der Blut-
gerinnung
Beitr.chem.Physiol.Path. 5, (1904) 133
- Mustard,J.F.: Canine haemophilia B
Brit.J.Haemat. 6 (1960) 259
- Pinkiewicz,E.: Die Gerinnungsfaktoren der 1.Phase
bei kranken Hunden
Wiener tierärztl.Wschr. 48, (1961) 78
- Schalm,O.W.: Veterinary haematology
Lea und Febinger London 1965
- Schmid,J.: Die Blutgerinnung in Theorie u. Praxis
Maudrich, Wien 1951
- Schubert,J.: Untersuchungen über die Bedeutung der
Blutgerinnung für die tierärztl. Praxis
Vet. Diss. Leipzig 1930

- Schwick,G.
Störikö,K.:
Beiträge zur Diagnostik von Gerinnungs-
störungen
Laboriumsblätter für die med. Diag-
nostik
Behringwerke AG. Marburg/lahn 1966
- Stobbe,H.:
Hämatologischer Atlas
Akademie Verlag Berlin 1960
- Thoma,H.:
Blutgerinnungsstörungen bei Pferd
und Hund und deren Beeinflussung durch
unspezifische Therapie
Vet. Diss. München 1973
- Weber,M.:
Untersuchungen über die Blutgerinnung
bei Pferd und Hund
Retraktion,Faktor II,V,VII,Hitzefibrin,
Thrombozytenzahl
Vet. Diss. München 1969
- Wirth,D.:
Grundlagen einer klinischen Hämatologie
der Haustiere
Verlag Urban u. Schwarzenberg,Wien 1950
- Witte,S.:
Die Störungen der Kapillarpermeabilität
durch Blutgerinnungsstörungen
Thrombos.Diathes.haemorrh, (Stuttgart)
2, (1958) 169
- Witte,S.
Dirnberger,P.:
Über den Bildungsort der gerinnungs-
spezifischen Plasmaproteine
Klin.Wschr. 31, (1953) 781
- Woehlich,S.:
Die Physiologie und Pathologie der
Blutgerinnung
Ergebn.Physiolog. 28, (1929) 443

Herrn Professor Dr. Dr. h. c. K. U L L R I C H
danke ich verbindlichst für den Arbeitsplatz
an seiner Klinik und das mir entgegengebrachte
Verständnis.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. H.
K R A F T für die Überlassung des Themas, die
stets gern gewährte Unterstützung und die wert-
vollen Anregungen.

LEBENS LAUF

Am 9.6.1942 wurde ich als erster Sohn des jetzigen Oberregierungsforstrates a.D. Waldemar Scheuplein und seiner Ehefrau Susanne Scheuplein, geborene Anslinger, in Würzburg geboren.

Von 1949 bis 1952 besuchte ich die Volksschule in Mainsondheim. Ab 1952 besuchte ich das Humanistische Gymnasium, das ich 1963 am Schönborn - Gymnasium in Münnerstadt mit der Reifeprüfung abschloß.

Vom Winterhalbjahr 1963/64 bis zum Sommerhalbjahr 1965 studierte ich Humanmedizin an der Universität Würzburg.

Im Winterhalbjahr 1965/66 begann ich das Studium der Tiermedizin an der Universität München, das ich im Oktober 1970 mit dem Staatsexamen beendete.

Seit Mai 1971 bin ich als Fleischbeschautierarzt am Schlacht- und Viehhof München beschäftigt.

